1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cresemba, cápsulas duras de 40 mg

Cresemba, cápsulas duras de 100 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Cresemba de 40 mg contiene 40 mg de isavuconazol (como 74,5 mg de sulfato de isavuconazonio).

Cada cápsula dura de Cresemba de 100 mg contiene 100 mg de isavuconazol (como 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas dura de Cresemba de 40 mg: cápsulas de color naranja sueco (marrón rojizo) cuya tapa lleva “CR40” impreso con tinta negra. Longitud de las cápsulas: 15,9 mm.

Cápsulas dura de Cresemba de 100 mg: cápsulas con el cuerpo de color naranja sueco (marrón rojizo) con los números ”100” impresos en tinta negra y tapa blanca con la letra "C" impresa en tinta negra. Longitud de las cápsulas: 24,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cresemba cápsulas duras está indicado en adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad para el tratamiento de

- aspergilosis invasiva
- mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada (ver las secciones 4.4 y 5.1)

Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

Cresemba 40 mg cápsulas duras está previsto para su uso en pacientes pediátricos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se puede instaurar un tratamiento dirigido temprano (tratamiento anticipado o basado en el diagnóstico) en espera de la confirmación de la enfermedad a partir de pruebas diagnósticas específicas. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antifúngica se debe ajustar en consecuencia.

Tratamiento

En las siguientes tabla se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

Tabla 1 Recomendaciones posológicas de Cresemba en pacientes adultos

Dosis de carga (3 veces al día)[1]		**Dosis de mantenimiento (1 vez al día)[2]**
Cada 8 horas durante los días 1 y 2	**Dosis diaria total durante los días 1 y 2**	
2 cápsulas de 100 mg	6 cápsulas de 100 mg	2 cápsulas de 100 mg
[1] Seis administraciones en total. [2] Comienza entre 12 y 24 horas después de la última dosis de carga.		

Tabla 2 Recomendaciones posológicas de Cresemba en pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad

Peso corporal (kg)	**Dosis de carga (3 veces al día)[1]**	**Dosis diaria total durante los días 1 y 2**	**Dosis de mantenimiento (una vez al día)[2]**
	Cada 8 horas durante los días 1 y 2	**Dosis diaria total durante los días 1 y 2**	
De 16 kg a <18 kg	2 cápsulas de 40 mg	6 cápsulas de 40 mg	2 cápsulas de 40 mg
De 18 kg a <25 kg	3 cápsulas de 40 mg	9 cápsulas de 40 mg	3 cápsulas de 40 mg
De 25 kg a <32 kg	4 cápsulas de 40 mg	12 cápsulas de 40 mg	4 cápsulas de 40 mg
≥32 kg a < 37 kg	1 cápsula de 100 mg **y** 2 cápsulas de 40 mg	3 cápsulas de 100 mg **y** 6 cápsulas de 40 mg	1 cápsula de 100 mg **y** 2 cápsulas de 40 mg
≥37 kg	5 cápsulas de 40 mg o 2 cápsulas de 100 mg	15 cápsulas de 40 mg o 6 cápsulas de 100 mg	5 cápsulas de 40 mg o 2 cápsulas de 100 mg
[1] Seis administraciones en total. [2] Comienza entre 12 y 24 horas después de la última dosis de carga.			

La dosis individual máxima, ya sea de carga o de mantenimiento, que se puede administrar a cualquier paciente es de 200 mg de isavuconazol.

Se deben tomar todas las cápsulas por dosis al mismo tiempo.
La duración del tratamiento se debe determinar mediante la respuesta clínica (ver sección 5.1).

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo (ver las secciones 5.1 y 5.3).

Pacientes de edad avanzada
No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal
No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal (ver sección 5.2).

No se puede hacer una recomendación posológica para pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ya que no se dispone de datos relevantes.

Insuficiencia hepática
No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

No se puede hacer una recomendación posológica para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática, ya que no se dispone de datos relevantes.

Población pediátrica
Los pacientes pediátricos de 1 a 6 años de edad, que tengan un peso corporal inferior a 16 kg o que no puedan tragar las cápsulas duras de 40 mg pueden recibir Cresemba como perfusión intravenosa.

No se ha estudiado el uso de Cresemba 100 mg cápsulas duras en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cresemba en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

Cambio a perfusión intravenosa
Cresemba también está disponible en polvo para concentrado para solución para perfusión que contiene 200 mg de isavuconazol.

Dada su alta biodisponibilidad oral (98 %; ver sección 5.2), el cambio entre la administración intravenosa y la oral es adecuado cuando clínicamente esté indicado.

Forma de administración

Cresemba cápsulas se puede tomar con o sin comida.
Las cápsulas de Cresemba se deben tragar enteras. No debe masticar, machacar, disolver o abrir las cápsulas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración junto con ketoconazol (ver sección 4.5).

Administración junto con altas dosis de ritonavir (>200 mg cada 12 horas) (ver sección 4.5).

Administración junto con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina (ver sección 4.5).

Pacientes con síndrome de QT corto familiar (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad a isavuconazol podría causar reacciones adversas como, por ejemplo: reacción anafiláctica, hipotensión, insuficiencia respiratoria, disnea, erupción farmacológica, prurito y erupción cutánea (ver sección 4.8). En caso de reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con isavuconazol e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos antifúngicos azólicos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con medicamentos antifúngicos azólicos, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome Stevens-Johnson. Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave, se debe suspender el tratamiento con Cresemba.

Cardiovascular

Acortamiento de QT
Isavuconazol está contraindicado en pacientes con síndrome de QT corto familiar (ver sección 4.3).
En un estudio sobre el síndrome de QT en sujetos humanos sanos, isavuconazol acortó el intervalo QTc de manera dependiente de la concentración. Para la pauta posológica de 200 mg la diferencia de media por mínimos cuadrados (MMC) con el placebo fue de 13,1 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 17,1; 9,1 ms]. El aumento de la dosis a 600 mg dio lugar a una diferencia entre el MMC y el placebo de 24,6 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes que están tomando otros medicamentos conocidos por disminuir el intervalo QT, como la rufinamida.

Transaminasas hepáticas elevadas o hepatitis

Se han notificado transaminasas hepáticas elevadas en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Rara vez es necesario interrumpir el tratamiento de isavuconazol debido al aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. Cuando esté indicado clínicamente, se debe considerar el control de las enzimas hepáticas. Se han notificado casos de hepatitis con antifúngicos azólicos incluyendo isavuconazol.

Insuficiencia hepática grave

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para controlar la toxicidad potencial del fármaco (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado el uso de isavuconazol en pacientes pediátricos con insuficiencia renal o hepática.

Los pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad, con al menos 32 kg de peso corporal, pueden recibir Cresemba 100 mg cápsulas. No obstante, no se ha estudiado el uso de Cresemba 100 mg cápsulas en pacientes pediátricos.

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5
Ketoconazol está contraindicado (ver sección 4.3). Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4/5, cabe esperar un efecto menos pronunciado. No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol al administrarlo con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar (ver sección 4.5).

Inductores de la CYP3A4/5
La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, y se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver sección 4.5).

S*ustratos de la CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores*
Isavuconazol se puede considerar un inhibidor moderado de la CYP3A4/5, y la exposición sistémica a medicamentos metabolizados por la CYP3A4 puede aumentar si se administra junto con isavuconazol. El uso concomitante de isavuconazol con sustratos de la CYP3A4 como los inmunosupresores tacrolimus, sirolimus o ciclosporina puede aumentar la exposición sistémica a estos medicamentos. Puede que sea necesario realizar una monitorización terapéutica del medicamento y ajustar la dosis durante la administración conjunta (ver sección 4.5).

Sustratos de la CYP2B6
Isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con isavuconazol. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho margen terapéutico, como ciclofosfamida, con isavuconazol. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con isavuconazol está contraindicado debido a que efavirenz es un inductor moderado de la CYP3A4/5 (ver sección 4.3).

Sustratos de P-gp
Isavuconazol puede aumentar la exposición de los medicamentos que son sustratos de P-gp. Al administrar de forma concomitante con isavuconazol, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho margen terapéutico, como digoxina, colchicina y dabigatrán etexilato (ver sección 4.5).

Limitaciones sobre los datos clínicos

Los datos clínicos para isavuconazol en el tratamiento de mucormicosis están limitados a un estudio clínico prospectivo no controlado en 37 pacientes adultos con mucormicosis probada o probable que recibieron isavuconazol como tratamiento primario, o porque otros tratamientos antifúngicos (anfotericina B) no son apropiados.

Para especies individuales de *Mucorales*, los datos sobre la eficacia clínica están muy limitados, a menudo a uno o dos pacientes (ver sección 5.1). Los datos sobre la sensibilidad están disponibles solo en un pequeño subconjunto de casos. Estos datos indican que las

concentraciones de isavuconazol necesarias para la inhibición *in vitro* son muy variables entre géneros y especies del orden de los *Mucorales*, y generalmente superiores a las concentraciones necesarias para inhibir las especies *Aspergillus*. Se debe tener en cuenta que, para la mucormicosis, no existe ningún estudio de determinación de dosis, por lo que se administró a los pacientes la misma dosis de isavuconazol que se utilizó para el tratamiento de aspergilosis invasiva.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles medicamentos que pueden afectar la farmacocinética de isavuconazol

Isavuconazol es un sustrato de la CYP3A4 y la CYP3A5 (ver sección 5.2). La co-administración de los medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede aumentar las concentraciones en plasma de isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma de isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

La administración conjunta de isavuconazol con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 como el ketoconazol está contraindicada, dado que este medicamento puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, indinavir y saquinavir, cabe esperar un efecto menos pronunciado, basado en su potencia relativa. No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol al administrarlo junto con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar (ver sección 4.4).

No está garantizado el ajuste de la dosis para los inhibidores moderados o leves de la CYP3A4/5.

Medicamentos que inducen la CYP3A4/5

La administración conjunta de isavuconazol con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina está contraindicada, dado que estos medicamentos pueden disminuir significativamente las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver sección 4.3).

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver sección 4.4).

La administración junto con dosis altas de ritonavir (200 mg o más dos veces al día) está contraindicada, dado que el ritonavir a altas dosis puede inducir la CYP3A4/5 y disminuir las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver sección 4.3).

Posibilidad de que isavuconazol afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

Isavuconazol es un inhibidor moderados de la CYP3A4/5, la administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos de la CYP3A4/5 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Medicamentos metabolizados por la CYP2B6

Isavuconazol es un inductor leve de la CYP2B6, la administración conjunta de isavuconazol puede causar una disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de la CYP2B6.

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

Isavuconazol es un inhibidor leve de la glucoproteína P (P-gp), la administración junto con isavuconazol puede causar la disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de P-gp.

Medicamentos transportados por la BCRP

Isavuconazol es un inhibidor *in vitro* de la BCRP, y las concentraciones en plasma de los sustratos de la BCRP pueden, por consiguiente, aumentar. Se debe proceder con precaución al administrar isavuconazol de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

Isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos del OCT2 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Isavuconazol es un inhibidor leve de la UGT. La administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos de la UGT puede causar un aumento leve de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre isavuconazol y los medicamentos administrados de forma conjunta aparecen en la Tabla 3 (el aumento se indica así "↑", la disminución se indica "↓"), ordenado por clase terapéutica. A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados en la Tabla 1 se han realizado con la dosis recomendada de isavuconazol.

Tabla 3 Interacciones

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	**Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)**	**Recomendación sobre la administración conjunta**
Anticonvulsivos		
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A mediante carbamazepina, fenitoína y	La administración concomitante de isavuconazol y carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	**Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)**	**Recomendación sobre la administración conjunta**
	barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital).	prolongada como el fenobarbital está contraindicada.
Antibacterianos		
Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC_{tau}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 75% (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y rifampicina está contraindicada.
Rifabutina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y rifabutina está contraindicada.
Nafcilina (Inductor moderado de la CY3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y nafcilina está contraindicada.
Claritromicina (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas al fármaco pueden aumentar.
Antifúngicos		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC_{tau}: ↑ 422% C_{max}: ↑ 9% (Inhibición de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y ketoconazol está contraindicada.
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4)	La administración concomitante de isavuconazol y la hierba de San Juan está contraindicada.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	**Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)**	**Recomendación sobre la administración conjunta**
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 6% Sirolimus: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{max}: ↑ 65% Tacrolimus: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{max}: ↑ 42% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: si fuera necesario realizar un control de los niveles en plasma y del ajuste de la dosis apropiada.
Mofetil micofenolato (MMF) (Sustrato de la UGT)	Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo): AUC_{inf}: ↑ 35% C_{max}: ↓ 11% (Inhibición de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.
Prednisona (Sustrato de la CYP3A4)	Prednisolona (metabolito activo): AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Opioides		
Opiáceos de acción corta (alfentanilo, fentanilo) (Sustrato de la CYP3A4/5)	No estudiado. Puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Opiáceos de acción corta (alfentanilo, fentanilo): supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Metadona (Sustrato de la CYP3A4/5, 2B6 y 2C9)	S-metadona (isómero del opiáceo inactivo) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo). AUC_{inf}: ↓ 10%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Metadona: no es necesario ajustar la dosis.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	**Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)**	**Recomendación sobre la administración conjunta**
	C_{max}: ↑ 4% (Inducción de la CYP2B6)	
Antineoplásicos		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Ciclofosfamida (Sustrato de la CYP2B6, CYP3A4)	No estudiado. Los metabolitos activos de ciclofosfamida pueden aumentar o disminuir. (Inducción de la CYP2B6, inhibición de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Ciclofosfamida: seguimiento estrecho por si ocurre una falta de eficacia o aumento de la toxicidad y, en caso necesario, el ajuste de dosis.
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC_{inf}: ↓ 3% C_{max}: ↓ 11% 7-hidroximetabolito: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.
Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	No estudiado. Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar. (Inhibición de la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Antieméticos		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antidiabéticos		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC_{inf}: ↑ 52% C_{max}: ↑ 23%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	**Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)**	**Recomendación sobre la administración conjunta**
	(Inhibición del OCT2)	
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC_{inf}: ↓ 8% C_{max}: ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.
Pioglitazona (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Anticoagulantes		
Dabigatrán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Dabigatrán etexilato tiene un estrecho margen terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC_{inf}: ↑ 11% C_{max}: ↓ 12% R-warfarina AUC_{inf}: ↑ 20% C_{max}: ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Warfarina: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos antirretrovirales		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min}, ss: ↓ 16%[a)] Ritonavir: AUC_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33% (Mecanismo desconocido) Isavuconazol: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Lopinavir/ritonavir: no es necesario ajustar la dosis para lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cada 12 horas, pero se debe supervisar cuidadosamente cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica.
Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	**Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)**	**Recomendación sobre la administración conjunta**
Efavirenz (Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6) Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y efavirenz está contraindicada.
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y etravirina está contraindicada.
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir:[b)] AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52% (Mecanismo desconocido) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario, el aumento de la dosis.
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	No estudiado. Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas al fármaco pueden aumentar. Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	**Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)**	**Recomendación sobre la administración conjunta**
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej., fosamprenavir) (Sustratos e inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de los inhibidores de la proteasa pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Inhibidores de la proteasa: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antiviral y, si fuera necesario, el ajuste de la dosis.
Otro NNRTI (p. ej. nevirapina) (Inductores y sustratos de las CYP3A4/5 y 2B6)	No estudiado. Las concentraciones de NNRTI pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. NNRTI: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Antiácidos		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Isavuconazol: AUC_{tau}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Omeprazol: AUC_{inf}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 23%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos hipolipemiantes		
Atorvastatina y otras estatinas (sustratos de la CYP3A4 p. ej., simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Sustratos de la CYP3A4/5 y/o de la BCRP)	Atorvastatina: AUC_{inf}: ↑ 37% C_{max}: ↑ 3% No se estudiaron otras estatinas. Las concentraciones de estatinas pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina. Se recomienda hacer un seguimiento de control de las reacciones adversas típicas de las estatinas.
Antiarrítmicos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC_{inf}: ↑ 25% C_{max}: ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina.
Anticonceptivos orales		

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	**Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)**	**Recomendación sobre la administración conjunta**
Etinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 14% Noretisterona AUC_{inf}: ↑ 16% C_{max}: ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Etinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
Antitusivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC_{inf}: ↑ 18% C_{max}: ↑ 17% Dextrorfano (metabolito activo): AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 2%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis.
Benzodiazepinas		
Midazolam (Sustrato de la CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC_{inf}: ↑ 103% C_{max}: ↑ 72% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Midazolam: se recomienda la supervisión cuidadosa de signos clínicos y síntomas y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Medicamento para el tratamiento de la gota		
Colchicina (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de colchicina pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. La colchicina tiene un estrecho margen terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Productos naturales		
Cafeína (Sustrato de la CYP1A2)	Cafeína: AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.
Ayudas para dejar de fumar		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC_{inf}: ↓ 42% C_{max}: ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Bupropión: aumento de la dosis si fuera necesario.

NNRTI, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; P-gp, P-glicoproteína.
[a)] % de reducción de la media de los valores de concentración mínima
[b)] Indinavir solo se estudió después de una dosis única de 400 mg de isavuconazol.
AUC_{inf} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; AUC_{tau} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante el intervalo de 24 h en el estado estacionario; C_{max} = concentración plasmática máxima; $C_{min,ss}$ = concentración mínima en el estado estacionario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Cresemba en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Cresemba no se debe tomar durante el embarazo excepto en pacientes con infecciones por hongos graves o potencialmente mortales, a los que puede administrarse isavuconazol si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad fértil

Cresemba no está recomendado para el uso en mujeres en edad fértil que no utilicen ningún método anticonceptivo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que isavuconazol/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Cresemba.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de isavuconazol en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de isavuconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar maquinaria si experimentan síntomas de estado de confusión, somnolencia, síncope y/o mareos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes en adultos fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalemia (1,7%) y erupción cutánea (1.7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con isavuconazol en adultos fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en adultos según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a <1/10); poco frecuente (de ≥1/1 000 a <1/100) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Tabla 4.- Resumen de las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA y la frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas a medicamentos**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia^, pancitopenia, leucopenia^, anemia^
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad^
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición^, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio^#,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio^
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones^, síncope, mareos, parestesia^, encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis^
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea^, insuficiencia respiratoria aguda^
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal^
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas^#
Poco frecuentes	Hepatomegalia, hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea^, prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis^
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico^, fatiga
Poco frecuentes	Edema periférico^, malestar general, astenia

^ Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

* RAM identificada durante la poscomercialización.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.
Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al límite superior de la normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con isavuconazol. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (ULN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol.

Población pediátrica

La seguridad clínica de isavuconazol se evaluó en 77 pacientes pediátricos que recibieron al menos una dosis de isavuconazol por vía intravenosa u oral. De ellos, 46 eran pacientes pediátricos que recibieron isavuconazol como dosis única y que también recibieron otros antifúngicos como profilaxis, y 31 eran pacientes con aspergilosis invasiva o mucormicosis, probadas o probables, que recibieron isavuconazol como tratamiento primario durante un máximo de 181 días. En general, el perfil de seguridad de isavuconazol en la población pediátrica fue similar al de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas descritos con más frecuencia a dosis supraterapéuticas de isavuconazol (equivalente a 600 mg/día de isavuconazol) evaluados en un estudio sobre el síndrome de QT en comparación con el grupo de dosis terapéutica (equivalente a 200 mg/día de isavuconazol) son: dolor de cabeza, mareos, parestesia, somnolencia, trastornos de la atención, disgeusia, sequedad de boca, diarrea, hipoestesia oral, vómitos, sofoco, ansiedad, agitación, palpitaciones, taquicardia, fotofobia y artralgia

Tratamiento de la sobredosis

La hemodiálisis no elimina isavuconazol. No existe un antídoto específico para isavuconazol. En caso de sobredosis, se debe instaurar un tratamiento complementario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol y tetrazol, código ATC: J02AC05.

Mecanismo de acción

Isavuconazol es la fracción activa formada tras la administración oral o intravenosa del sulfato de isavuconazonio (ver sección 5.2).

Isavuconazol demostró un efecto fungicida al bloquear la síntesis del ergosterol, un componente principal de la membrana celular fúngica, mediante la inhibición de la enzima dependiente del citocromo P450 lanosterol 14-alfa-desmetilasa, responsable de la conversión de lanosterol en ergosterol. Esto da como resultado una acumulación de los precursores de esteroles metilados y una reducción del ergolesterol en el interior de la membrana celular, debilitando así la estructura y función de la membrana celular del hongo.

Microbiología

En modelos animales de aspergilosis diseminada y pulmonar, el índice farmacodinámico (PD) importante para la eficacia es la exposición dividida por la concentración inhibitoria mínima (MIC) (AUC/MIC).
No se puede establecer una clara correlación entre las MIC *in vitro* y la respuesta clínica para las especies diferentes (*Aspergillus* y *Mucorales*).

Las concentraciones *in vitro* de isavuconazol necesarias para inhibir las especies *Aspergillus* y los géneros y especies del orden de *Mucorales* han sido muy variables. Generalmente, las concentraciones de isavuconazol necesarias para inhibir *Mucorales* son superiores a la dosis necesaria para inhibir la mayoría de las especies *Aspergillus.*

Se ha demostrado la eficacia clínica para las siguientes especies de *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, y *A. terreus (ver más adelante)*

Mecanismo(s) de resistencia

La susceptibilidad reducida a los medicamentos antifúngicos triazólicos se ha asociado con mutaciones en los genes fúngicos *cyp51A* y *cyp51B* que codifican la proteína diana 14-alfa-desmetilasa implicada en las biosíntesis del ergosterol. Se han notificado cepas fúngicas con sensibilidad *in vitro* al isavuconazol, y no se puede excluir la resistencia cruzada con el voriconazol y otros medicamentos antifúngicos triazólicos.

Tabla 5 Puntos de corte EUCAST

Especies de *Aspergillus*	**Punto de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) (mg/l)**	
	≤ S (sensible)	**> R (resistente)**
Aspergillus flavus	1	2
Aspergillus fumigatus	1	2
Aspergillus nidulans	0,25	0,25
Aspergillus terreus	1	1

Actualmente no hay datos suficientes para establecer puntos de corte clínicos para otras especies de *Aspergillus*.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la aspergilosis invasiva
Se evaluó la seguridad y eficacia de isavuconazol para el tratamiento de pacientes adultos con aspergilosis invasiva en un estudio clínico -controlado que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. En la población con intención de tratar (ITT), 258 pacientes recibieron isavuconazol y 258 pacientes recibieron voriconazol. Se administró isavuconazol por vía intravenosa (el equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas, y después el tratamiento intravenoso u oral (equivalente a 200 mg de isavuconazol). La duración máxima del tratamiento definida por el protocolo fue de 84 días. La duración media del tratamiento fue de 45 días.

La respuesta global al finalizar el tratamiento (EOT) en la población con intención de tratar (myITT) (pacientes con aspergilosis invasiva probada y probable basada en pruebas citológicas, histológicas, de cultivo o de galactomanano) fue evaluada por un Comité de Revisión de Datos independiente ciego. La población myITT compuesta por 123 pacientes que recibieron isavuconazol y 108 pacientes que recibieron voriconazol. La respuesta global en esta población fue de n = 43 (35%) para isavuconazol y n = 42 (38,9%) para voriconazol. La diferencia del tratamiento ajustado (voriconazol−isavuconazol) fue de 4,0% (95% intervalo de confianza: −7,9; 15,9).

La mortalidad por todas las-causas en el día 42 en esta población fue del 18,7% para isavuconazol y del 22,2% para voriconazol. La diferencia del tratamiento ajustado (isavuconazol-voriconazol) fue de −2,7 (95% intervalo de confianza: −12,9; 7,5).

Tratamiento de la mucormicosis
En un estudio abierto no controlado, 37 pacientes adultos con mucormicosis probada o probable recibieron isavuconazol con la misma pauta de dosis que la utilizada para la aspergilosis invasiva. La duración media del tratamiento fue de 84 días para toda la población de pacientes con mucormicosis, y de 102 días para los 21 pacientes con mucormicosis no tratados previamente. Para los pacientes con mucormicosis probable o probada como lo define el Comité

de Revisión de Datos (DRC), la mortalidad por todas las causas a día 84 fue del 43,2% (16/37) para la población global de pacientes, 42,9% (9/21) para los pacientes con mucormicosis que recibieron isavuconazol como tratamiento primario y el 43,8% (7/16) para los pacientes con mucormicosis que recibieron isavuconazol, que fueron resistentes, o intolerantes a la terapia antifúngica anterior (tratamientos basados principalmente en anfotericina B-). El DRC determinó que la tasa de éxito global al finalizar el tratamiento fue de 11/35 (31,4%), con 5 pacientes considerados completamente curados y 6 pacientes parcialmente curados. Se observó una respuesta estable en 10/35 pacientes más (28,6%). De 9 pacientes con mucormicosis por *Rhizopus* spp., 4 pacientes mostraron una respuesta favorable al isavuconazol. De 5 pacientes con mucormicosis por *Rhizomucor* spp., no se observaron respuestas favorables. La experiencia clínica en otras especies es muy limitada (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor* elegans n=1).

Población pediátrica

La seguridad clínica de isavuconazol se evaluó en 77 pacientes pediátricos que recibieron al menos una dosis de isavuconazol por vía intravenosa u oral, incluyendo los 31 pacientes pediátricos que recibieron isavuconazol en un estudio clínico para tratar la aspergilosis invasiva o la mucormicosis. Isavuconazol fue seguro y se toleró bien en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis en las duraciones de tratamiento previstas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El sulfato de isavuconazonio es un profármaco hidrosoluble que puede administrarse como perfusión intravenosa o vía oral como cápsulas duras. Después de la administración, el sulfato de isavuconazonio se hidroliza rápidamente por esterasas plasmáticas a la fracción activa isavuconazol, las concentraciones plasmáticas del profármaco son muy bajas y solo detectables durante un periodo corto de tiempo después de la dosis intravenosa.

Absorción

Tras la administración oral de Cresemba en sujetos adultos sanos, se absorbe la fracción activa isavuconazol y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) aproximadamente 2-3 horas después de la dosis única o múltiple (ver Tabla 6).

Tabla 6 Parámetros farmacocinéticos en equilibrio de isavuconazol tras la administración oral de Cresemba en adultos sanos

Parámetro Estadística	**Isavuconazol 200 mg** **(n = 37)**	**Isavuconazol 600 mg** **(n = 32)**
C_{max} (mg/l)		
Media	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV%	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0
Rango	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Media	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV%	29,5	20,4

Como se muestra en la siguiente tabla 7, la biodisponibilidad absoluta de isavuconazol tras la administración oral de una dosis única de Cresemba es del 98%. Basándose en estos hallazgos, la dosis intravenosa y oral se puede intercambiar.

Tabla 7 Comparación farmacocinética de la dosis vía oral e intravenosa (Media) en adultos

	Isavuconazol 400 mg oral	**Isavuconazol 400 mg intravenoso**
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV%	36,5	37,2
Vida media (h)	110	115

Efecto de los alimentos en la absorción
La administración oral de Cresemba equivalente a 400 mg de isavuconazol con una comida rica en grasa reduce la C_{max} de isavuconazol en un 9% y aumenta el AUC en un 9%. Cresemba se puede tomar con o sin comida.

Distribución

Isavuconazol se distribuye extensamente, con un volumen de distribución medio en estado estacionario (V_{ss}) de aproximadamente 450 l. Isavuconazol se une en un alto porcentaje (> 99%) a las proteínas plasmáticas humanas, especialmente a la albúmina.

Biotransformación

Los estudios *In vitro/in vivo* indican que tanto CYP3A4 como CYP3A5 y los subsiguientes sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) están involucrados en el metabolismo de isavuconazol.

Tras una dosis única de sulfato de [ciano-^{14}C] isavuconazonio y sulfato de [piridinilmetil-^{14}C] isavuconazonio en humanos, además de la fracción activa (isavuconazol) y del producto escindido inactivo, se identificaron varios metabolitos menores más. Excepto por la fracción activa isavuconazol, no se observó ningún metabolito individual con un AUC > 10% de material total marcado como radioactivo.

Eliminación

Tras la administración oral de sulfato de isavuconazonio marcado como radioactivo a sujetos sanos, se recuperó una media del 46,1% de la dosis radioactiva en las heces y el 45,5% en la orina.

La excreción renal de isavuconazol intacto fue menor al 1% de la dosis administrada.

El producto de degradación inactivo se elimina principalmente por el metabolismo y la posterior excreción renal de los metabolitos.

Linealidad/no linealidad

Los estudios en sujetos sanos han demostrado que la farmacocinética de isavuconazol es proporcional hasta 600 mg al día.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos
Las pautas posológicas en pacientes pediátricos se han confirmado mediante un modelo farmacocinético poblacional (popPK por sus siglas en inglés) desarrollado a partir de los datos de tres estudios clínicos (N = 97); se incluyeron dos estudios clínicos (N = 73) con pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad, de los cuales 31 recibieron isavuconazol para tratar la aspergilosis invasiva o la mucormicosis.

En la Tabla 8 se muestran las exposiciones a isavuconazol en estado estacionario previstas en los pacientes pediátricos según los distintos grupos de edad, peso, vía de administración y dosis.

Tabla 8 Valores de AUC (h•mg/l) de isavuconazol en estado estacionario por grupo de edad, peso, vía de administración y dosis.

Grupo de edad (años)	Vía	Peso (kg)	Dosis[1]	AUCss (h•mg/L)
1 – < 3	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oral	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oral	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oral	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oral	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenosa y oral	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
> 18	Intravenosa y oral	≥ 37	200 mg	101 (10 - 343)

Las exposiciones previstas en pacientes pediátricos, independientemente de la vía de administración y del grupo de edad, fueron comparables con las exposiciones en estado estacionario (AUCss) observadas en un estudio clínico realizado en pacientes adultos con infecciones provocadas por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos (AUCss media = 101,2 h•mg/l con una desviación estándar [DE] = 55,9, ver tabla 8).

Las exposiciones previstas con la pauta posológica para pacientes pediátricos fueron inferiores a las exposiciones de adultos que recibieron múltiples dosis supraterapéuticas diarias de 600 mg de isavuconazol (Tabla 6), con las que había una mayor incidencia de acontecimientos adversos (ver sección 4.9).

Insuficiencia renal
No se han observado cambios clínicos relevantes en el total de la C_{max} y el AUC de isavuconazol en sujetos adultos con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con sujetos con la función renal normal. De los 403 pacientes que recibieron isavuconazol en estudios de fase 3, 79 (20%) pacientes tuvieron una tasa de filtración glomerular (GFR) menor que 60 ml/min/1,73 m^2. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal. Isavuconazol no está disponible para diálisis (ver sección 4.2).

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
Tras haber administrado una dosis única de 100 mg de isavuconazol a 32 pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y a 32 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) (16 pacientes por vía intravenosa y 16 pacientes por vía oral por Clase de Child-Pugh), la exposición sistémica media por mínimos cuadrados (AUC) aumentó un 64% en el grupo de Child-Pugh Clase Ay un 84% en el grupo de Child-Pugh Clase B en relación a 32 sujetos sanos emparejados por edad y peso con función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas medias (C_{max}) fueron el 2% menores en el grupo de Child-Pugh

Clase A y el 30% menores en el grupo de Child-Pugh Clase B. La evaluación farmacocinética poblacional de isavuconazol en sujetos sanos y en pacientes con disfunción hepática leve o moderada demostró que la población con insuficiencia hepática leve y moderada obtuvo unos valores de eliminación (CL) de isavuconazol del 40% y 48% menores respectivamente que la población sana.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver las secciones 4.2 y 4.4).

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En ratas y ratones, se asoció isavuconazol a exposiciones sistémicas inferiores al nivel terapéutico con aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de anomalías esqueléticas (costillas supernumerarias rudimentarias) en la descendencia. En ratas, también se observó el aumento relacionado con la dosis en la incidencia de fusión del arco cigomático en la descendencia (ver sección 4.6).

La administración del sulfato de isavuconazonio en ratas a una dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol) durante el embarazo en el periodo de destete mostró un aumento de la mortalidad perinatal de las crías. La exposición *in útero* a la fracción activa isavuconazol, no afectó la fertilidad ni al desarrollo normal de las crías supervivientes.

La administración intravenosa del sulfato de isavuconazonio marcado como ^{14}C a las ratas lactantes dio lugar a la recuperación del radiomarcador en la leche.

Isavuconazol no afectó a la fertilidad de ratas macho o hembra tratados con dosis orales superiores a 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol).

Isavuconazol no tiene potencial mutagénico o genotóxico apreciable. Isavuconazol dio negativo en un ensayo de mutación inversa en bacterias, resultó débilmente clastogénico a concentraciones citotóxicas ensayo de aberración cromosómicas con células de linfoma de ratón L5178Y tk+/- y no mostró un aumento biológicamente importante o estadísticamente significativo en la frecuencia de micronúcleos en una prueba de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Isavuconazol ha demostrado potencial carcinogénico en estudios de carcinogenicidad en roedores de 2 años. Es probable que los tumores de hígado y tiroides sean causados por un mecanismo específico de los roedores que no es relevante para los humanos. Se observaron fibromas cutáneos y fibrosarcomas en ratas macho. Se desconoce el mecanismo subyacente a este efecto. Se observaron adenomas endometriales y carcinomas de útero en ratas hembra, lo que probablemente se deba a una alteración hormonal. No hay margen de seguridad para estos efectos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de los tumores cutáneos y uterinos.

Isavuconazol inhibió el canal de potasio hERG y el canal de calcio tipo L con una IC_{50} de 5,82 µM y 6,57 µM respectivamente (34 y 38 veces la C_{max} de la unión no proteica humana a la dosis máxima humana recomendada [MRHD], respectivamente). Los estudios de toxicidad con dosis repetidas *in vivo* de 39 semanas en monos no mostraron prolongación de QTcF a dosis de hasta

40 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol).

Estudios en animales jóvenes

El sulfato de isavuconazonio, cuando se administró a ratas jóvenes, demostró tener un perfil toxicológico similar al observado en animales adultos. En ratas jóvenes, se observó toxicidad relacionada con el tratamiento en el hígado y la tiroides que se consideró específica para los roedores. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. De acuerdo con el nivel sin efecto adverso observado en ratas jóvenes, los márgenes de seguridad del sulfato de isavuconazonio fueron aproximadamente de 0,2 a 0,5 veces la exposición sistémica con la dosis clínica de mantenimiento en pacientes pediátricos, similar a la observada en ratas adultas.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

La evaluación del riesgo medioambiental ha mostrado que isavuconazol puede suponer un riesgo para el entorno acuático.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cresemba 40 mg cápsulas duras:

Contenido de la cápsula
citrato de magnesio (anhidro)
celulosa microcristalina (E460)
talco (E553b)
sílice coloidal anhidra
ácido esteárico

Cubierta de la cápsula
hipromelosa
óxido de hierro rojo (E172)
dióxido de titanio (E171)

Tinta impresa
goma laca (E904)
propilenglicol (E1520)
hidróxido de potasio
óxido de hierro negro (E172)

Cresemba 100 mg cápsulas duras:

Contenido de la cápsula
citrato de magnesio (anhidro)
celulosa microcristalina (E460)
talco (E553b)
sílice coloidal anhidra
ácido esteárico

Cubierta de la cápsula
hipromelosa

óxido de hierro rojo (E172) (solo en el cuerpo de la cápsula)
dióxido de titanio (E171)
goma gellan
acetato de potasio
edetato disódico
laurilsulfato sódico

Tinta impresa
goma laca (E904)
propilenglicol (E1520)
hidróxido de potasio
óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cresemba 40 mg cápsulas duras:

35 cápsulas duras (en siete blísteres de aluminio), cada alvéolo con la cápsula está conectado con otro alvéolo que contiene el desecante.

Cresemba 100 mg cápsulas duras:

14 cápsulas duras (en dos blísteres de aluminio), cada alvéolo con la cápsula está conectado con otro alvéolo que contiene el desecante..

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH.
Marie-Curie-Strasse 8.
79539 Lörrach.
Alemania.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cresemba 40 mg cápsulas duras: EU/1/15/1036/003.
Cresemba 100 mg cápsulas duras: EU/1/15/1036/002.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Cresemba 40 mg cápsulas duras:

Fecha de la primera autorización: 22 Agosto 2024.
Fecha de la última renovación:

Cresemba 100 mg cápsulas duras:

Fecha de la primera autorización: 15 octubre 2015.
Fecha de la última renovación: 13 agosto 2020.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2025.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

PRESENTACIONES Y PRECIOS:

CRESEMBA 40 mg cápsulas duras x 35 cápsulas PVL: 700,00€; PVP: 755,91€; PVP(IVA): 786,15€.
CRESEMBA 100 mg cápsulas duras x 14 cápsulas: PVL: 700,00€; PVP: 755,91€; PVP(IVA): 786,15€.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA:

Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud, sin aportación.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al: + 34 914909900.